

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

161

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean ROSSEL

Interne des Asiles Nationaux.

Né le 5 août 1907, à Saint-Sulpice-Laurière (Haute-Vienne)

Etude sur les
Substances Hypoglycémiantes
d'origine végétale

Président : M. FIESSINGER, Professeur.

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1937

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean ROSSEL

Interne des Asiles Nationaux.

Né le 5 août 1907, à Saint-Sulpice-Laurière (Haute-Vienne)

Etude sur les
Substances Hypoglycémiantes
d'origine végétale

Président : M. FIESSINGER, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1937

LE DOYEN G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Physiologie	ROUVIÈRE.
Anatomie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FISSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	FUNCK Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BENARD (Henri) Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BENARD (Etienne) Pathologie médicale.	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
BEZANÇON	
..... (uysnf) Hydrologie.	GAYET Physiologie.
BOULIN Pathologie médicale.	DE GENNES .. Pathologie médicale.
BULLIARD Histologie.	GIROUD Histologie.
CATHALA Pathologie médicale.	HAGUENAU.... Pathologie médicale.
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.	HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
COSTE Pathologie médicale.	HAZARD Pharmacologie.
DOGNON Physique.	HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
FEY Urologie.	JOANNON Hygiène.



II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.

MM.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.

MM.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 PHILIBERT ... Bactériologie.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULÉ.
 CHABROL.
 CHIRAY.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LERY-RADOT.
 SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROCO.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 HEITZ-BOYER.
 MOURE.
 QUENU.
 SCHWARTZ.
 VELTER.

Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE.
 LE LORIER.
 LEVY-SOLAL.
 METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 PHILIBERT, agrégé Microbiologie.
 RUPPE Stomatologie.
 WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

*Témoignage de mon affection et de
ma profonde reconnaissance.*

A MES CAMARADES D'INTERNAT

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NOEL FIESSINGER

Professeur de Médecine Expérimentale à la Faculté.

Médecin de l'Hôpital Necker.

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter de présider notre thèse.*

A MES MAITRES
DE L'ASILE NATIONALE DE CONVALESCENTS

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERTHOUMEAU

Médecin Chef de l'Asile National.

*En remerciement de l'enseignement
qu'il nous a donné.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. LEVY

Médecin Chef de l'Asile National.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. OURY

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine
de Paris.

Témoignage de notre gratitude.

A MES MAITRES DE L'HOPITAL DE LIMOGES

A MES MAITRES DE L'HOPITAL DE LISIEUX

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE PARIS

ETUDE SUR LES SUBSTANCES HYPOGLYCEMIANTES D'ORIGINE VEGETALE

A l'idée d'hypoglycémie se trouve étroitement liée, dans l'esprit de tout médecin, l'idée d'insuline. Il n'est pas dans notre intention de développer ici l'intérêt théorique de cette hormone, l'importance pratique de ce médicament. Il est encore bien plus loin de notre pensée d'en abaisser les mérites. Mais, en raison même du rôle de tout premier plan que joue l'insuline dans la thérapeutique moderne, les autres facteurs hypoglycémiantes dont nous pouvons disposer n'y tiennent qu'une place des plus restreintes, sinon nulle. Aussi avons-nous cru intéressant de reprendre l'étude de ces substances hypoglycémiantes autres que l'insuline, et de rechercher plus particulièrement lesquelles méritent d'être retenues comme présentant un intérêt réel, en pratique médicale.

A envisager la question sous son aspect le plus général, on ne peut manquer d'être frappé par l'opposition qui existe entre les deux règnes, animal et végétal, à propos de facteurs hypoglycémiantes que l'un et l'autre nous fournissent.

Le règne animal nous offre, en pratique, un seul

agent hypoglycémiant : c'est précisément l'insuline, hormone secrétée par les cellules des îlots de Langerhans, les autres extraits glandulaires donnés comme susceptibles de provoquer une baisse de sucre sanguin semblant agir par hyperinsulinémie réactionnelle.

Cette insuline est une substance cristallisable chimiquement définie, bien connue dans ses effets physiologiques bien que son mode d'action soit encore discuté, toujours extraite du même organe selon une technique parfaitement établie, agent thérapeutique universellement connu et d'efficacité indiscutée.

A l'opposé, le règne végétal a offert aux chercheurs un nombre très élevé de substances hypoglycémiantes. On en a trouvé dans les espèces les plus diverses, à tous les degrés de l'échelle végétale, depuis les levures jusqu'aux végétaux supérieurs, et dans les organes les plus divers. Ce sont des substances très variées au point de vue chimique et dont le mode d'action n'est certainement pas univoque. Si leur action hypoglycémiante est établie, pour nombre d'entre elles, par de solides preuves expérimentales, leur efficacité en thérapeutique médicale est beaucoup plus discutée, et leur usage est fort peu répandu.

Nous limitant donc à l'étude des substances hypoglycémiantes d'origine végétale, nous dresserons d'abord une liste des espèces végétales dans lesquelles de telles substances ont été découvertes et

étudiées. Nous préciserons, quand il y aura lieu, l'organe d'où la substance a été extraite, le mode de préparation du produit, les conditions — expérimentales ou thérapeutiques — dans lesquelles son action hypoglycémiante a pu être mise en évidence.

Dans un deuxième chapitre, nous aborderons les problèmes théoriques qui se sont posés à propos du mode d'action de ces agents hypoglycémiants.

La troisième partie de notre thèse sera consacrée à une étude critique de leur valeur pratique et des modalités de leur utilisation éventuelle en thérapeutique.

Nous relaterons enfin comment nous avons été amené à expérimenter l'action hypoglycémiante d'extraits de levure de bière chez l'homme normal et diabétique, et les résultats que nous avons obtenus.

**LES ESPECES VEGETALES
OU DES SUBSTANCES DOUEES D'UN
POUVOIR HYPOGLICEMIAN
ONT PU ETRE MISES EN EVIDENCE**

L'empirisme, le hasard ou l'expérimentation méthodiquement conduite ont permis de découvrir et d'étudier des produits hypoglycémians dans un grand nombre de végétaux.

Au temps où les simples étaient les seuls agents thérapeutiques connus, s'il n'était pas encore question de substances hypoglycémiantes, on n'en utilisait pas moins divers végétaux comme anti-diabétiques : tels, le cresson, la feuille de Noyer dans nos contrées, les feuilles de pourpier et de mûrier dans les pays balkaniques.

Les propriétés hypoglycémiantes d'autres plantes furent découvertes par hasard. On leur attribuait quelque autre vertu thérapeutique pour laquelle on les avait ordonnées à un malade qui était en même temps un diabétique, et l'on avait eu la surprise de constater, sous leur influence, en dehors de l'effet thérapeutique escompté, une diminution de la glycosurie ou une amélioration de symptômes imputables au diabète.

C'est à la faveur de tels hasards que l'on eut l'occasion de reconnaître le pouvoir hypoglycémiant de l'eucalyptus, employé à titre de désinfectant respiratoire, du semen-contra, antihelminthique classique; et c'est vraisemblablement, parce qu'elles sont assez souvent utilisées en thérapeutique, l'un comme galactogogue, l'autre comme antidiarrhéique, qu'un hasard put un jour attirer l'attention sur le galega et la myrtille.

Mais, l'étude des substances hypoglycémiantes d'origine végétale ne fut menée d'une façon scientifique qu'à partir de 1923, quand COLLIP, ayant pu extraire de végétaux un corps doué d'une action glycémiant, émit sa théorie des glucokinines et posa, pour la première fois, la question des hormones végétales. Depuis lors, de très nombreux travaux se succédèrent, destinés, soit à la recherche de nouveaux principes hypoglycémians dans l'espoir d'isoler un succédané végétal de l'insuline, soit à l'étude théorique du mode d'action des facteurs d'hypoglycémie. Un nombre très élevé d'espèces végétales a été ainsi étudié avec des succès divers. Nous avons trouvé, dans la littérature médico-scientifique¹ plus de 30 végétaux d'où un facteur glycémiant a pu être extrait, et il est hors de doute que certains ont échappé à notre recherche.

Nous nous proposons donc d'abord de passer en

(1) Nous nous devons de citer ici deux travaux qui nous ont fourni, à cet égard, une aide particulièrement précieuse : d'une part, la thèse de doctorat ès-sciences de J. LAURIN; d'autre part, l'article de M. LECLERC sur la phytothérapie hypoglycémiant (Progrès Médical, 11 décembre 1935).

revue ces végétaux. Nous avons dû renoncer à tenter une classification rationnelle, en raison de la diversité des espèces botaniques, de la diversité des organes auxquels on s'est adressé, de la diversité des procédés d'extraction du produit étudié, de l'incertitude du mode d'action. Aussi, nous sommes-nous contentés de réserver pour la fin des substances qui ont été les plus étudiées et qui semblent plus que les autres susceptibles d'avoir un intérêt en pratique médicale.

Nous n'insisterons pas sur diverses espèces de *Ronces* (*Rubus tomentosus*, *fruticosus*, *ulmifolius*) depuis longtemps utilisées comme remèdes populaires et dont l'efficacité a été attribuée à des matières tanniques.

Les *feuilles de Mûrier* (*Morus Nigra* L.) sont également d'un emploi traditionnel dans certains pays.

M. BART a étudié l'action d'un infusé de feuilles de mûrier sur des sujets à jeun et pendant la période d'hyperglycémie provoquée par un repas d'épreuve, il a constaté, en dehors de l'hypoglycémie, divers autres phénomènes qui lui ont fait envisager l'hypothèse d'un mode d'action rénal.

M. LECLERC, a étudié l'action de l'extrait fluide de feuilles de mûrier, il conclut à sa réelle efficacité à la dose de XXX à L gouttes avant chaque repas et à son innocuité parfaite.

Les *feuilles d'Eucalyptus* (*Eucalyptus globuliuabilis*) peuvent également fournir, d'après M. FOULD, un principe hypoglycémiant qui paraît dû aux subs-

tances tanniques que renferme la plante plutôt qu'à son essence.

Diverses espèces de *Pervenches* ont aussi été étudiées à ce point de vue.

La *Pervenche de Madagascar* (*Vinca Roséa* L.) a été utilisée par M. WHITE sous forme d'infusion.

Une espèce indigène, la petite *Pervenche* (*Vinca officinalis* L.) a donné des résultats intéressants à M. LECLERC, sous forme de décoction à 5 pour 100 ou d'extrait fluide à la dose de L gouttes 3 fois par jour.

L'Herbe à Robert (*Géranium Robertianum* L.) est encore un vieux remède populaire dont l'expérimentation a confirmé l'efficacité. On l'administre sous forme d'extrait mou à la dose quotidienne de 30 à 60 centigrammes.

La Serpentaire blanche, étudiée par M. COUGHES, puis par MM. CARLAND, HEYL et NEUPORT, pourrait déterminer, par ingestion, une hypoglycémie assez importante pour entraîner la mort de l'animal dans des convulsions, l'évolution pouvant être enrayée par l'administration de glucides en quantité suffisante. En infusion, cette plante pourrait agir très heureusement dans le diabète, sans présenter de toxicité vis-à-vis du foie ni du rein. Mais les modalités d'administration demanderaient à être précisées. Il faut, de toutes façons, partir de la plante verte, la plante sèche n'ayant plus ni action, ni toxicité.

La Bardane (*Arctium Lappa* L.) avait été donnée comme efficace de la furonculose, ce qui a fait penser

à M. PIOTROWSKY qu'elle pouvait avoir la propriété de faire baisser la glycémie; l'expérimentation sur le lapin a confirmé ces vues.

L'Aigremoine (*Agrimonia Eupatoria* L.) est préconisée par M. LECLERC, sous forme d'infusion ou d'extraît fluide (4 gr. par jour) dépourvue de toute toxicité, elle pourrait diminuer très notablement, ou même supprimer la glycosurie des diabétiques.

La Lampane (*Lampana communis* L.) est donnée par le même auteur comme susceptible d'abaisser la glycémie, sous forme d'alcoolature ou d'extraît fluide.

La Laitue (*Lactuca Viscosa* L.) très proche de la précédente au point de vue botanique, renfermerait également dans sa feuille un principe hypoglycémiant. J. LAURIN en a repris l'étude en injectant au lapin un extraît alcoolique privé de glucides : il conclut à une action hypoglycémiante inconstante et généralement faible.

Le chou vert (*Brassica oléracea* L.) contient également dans ses feuilles une substance hypoglycémiante découverte par EDERER en 1927. Il contiendrait, en outre une substance hyperglycémiante; l'extraît de feuilles de chou injecté au lapin, produisant d'abord une augmentation du sucre, et seulement au bout de 2 à 4 heures, une diminution.

La Renouée (*Polygonum aviculare* L.) a été préconisée dans le traitement de diabète par M. F. DAELS.

Le Jambul (*Eugénia Jambolana* Lam) est un remède antidiabétique couramment employé aux Indes. On part ici des graines fraîches que l'on administre

sous forme de teinture ou d'extrait fluide préparé à froid par percolation à la dose de 0 gr. 60, trois fois par jour.

Le bulbe d'oignon fut l'un des premiers végétaux étudiés par COLLIP. Son étude a été reprise par LAURIN (*Allium cépa* L.) qui en a préparé divers extraits alcooliques, les uns après traitement par la neige carbonique, les autres après stabilisation par l'alcool à 95° bouillant. Par injection sous-cutanée au lapin, il a constaté dans les deux cas une action hypoglycémiant assez nette, les extraits préparés après traitement à la neige carbonique semblant un peu plus actifs.

Cette action hypoglycémiant est assez lente à se produire, mais aussi assez durable puisque, on peut, dans nombre de cas, constater encore de l'hypoglycémie au bout de 24 heures.

Des substances hypoglycémiantes ont également été découvertes et étudiées dans :

Le haricot (*Phaséolus vulgaris*) d'où l'on a extrait une substance : phaseolan (HARTLEB 1932) ou Phaseolin (KAUFMANN, 1928) qui a été administrée, sans grand succès, à des diabétiques.

Le blé (*Triticum sativum* Lam.) feuilles et germes;

La fève (*Faba vulgaris*) feuilles et tiges vertes;

La vesce (*Vicia Sativa* L.). J. LAURIN en a repris l'étude en détail. Il s'est adressé aux graines germées, et a préparé des extraits de germes entiers, de cotylédons débarrassés de la tigelle et de la radicule, de tigelles et radicules privées de cotylédons. Ce der-

nier s'est montré nettement plus actif que l'extrait de germes totaux ou l'extrait de cotylédons surtout. L'auteur en a tiré cette conclusion intéressante que les principes hypoglycémians se développent en même temps que la plante et existent surtout dans le germe où les phénomènes de métabolisme sont les plus actifs.

Récemment, la présence des principes hypoglycémiant a été signalée dans la *carotte* (FRANKE, 1934) et dans la *betterave* (RYCHLIK, 1934). Des biologistes chinois ont expérimenté avec net succès, par injection hypodermique au lapin, l'action hypoglycémiante des extraits alcooliques de diverses plantes asiatiques : *Rhèmania glutusora*, *Alisma plantago*, *Scofularis oldhani*, *Atractylis ovata*, *Lylium chiniense*.

Il nous reste à envisager les végétaux qui ont été l'objet d'études particulièrement nombreuses et approfondies, et dont les extraits semblent, plus que tous ceux que nous avons envisagés jusqu'ici, susceptibles de tenir une place dans la pharmacopée.

Ce sont :

Les levures;
la myrtille;
l'orge;
le galéga.

Tout en bas de l'échelle végétale, des levures (Actinomyces) de diverses races (levures de boulangeries, de distillerie, levures de bière) ont pu fournir des extraits doués de propriétés hypoglycémiantes. Leur étude a été menée par J. B. COLLIP d'abord, puis par

HUTCHINSON, SMITH et WINTER, BRUQSELS et HORSTEIN, WINTER et SMITH, VON EULER, et BOIVIN.

Des modes de préparation très divers ont été employés : COLLIP,, avant de soumettre les levures à l'extraction alcoolique leur faisait subir une action très énergique : congélation par la neige carbonique, chauffage sous pression ou trituration pendant plusieurs jours. Mais on a montré, par la suite, qu'un broyage usuel par du sable était amplement suffisant pour rendre efficace l'extraction alcoolique. BOIVIN, procède ensuite à un fractionnement de la substance extractive selon une technique inspirée de très près de celle qui permet d'isoler une insuline purifiée à partir des extraits pancréatiques, technique sur laquelle nous aurons à revenir. Il obtient, au cours de ces manipulations, diverses substances inégalement actives, les plus efficaces, essayées chez le lapin, ayant une activité valant de 250 à 400 unités d'insuline par kilog de levure — les extraits de levure n'ont guère été, jusqu'à présent, utilisés chez l'homme à titre d'anti-diabétique.

L'action hypoglycémiante des feuilles de *Myrtille* (*Vaccimum Myrillus L.*) a également suscité de nombreux travaux.

R. E. MARK et R. J. WAGNER ont étudié, en 1925, l'action d'une *décoction* de *feuilles de Myrtille fraîches* sur la glycémie du chien; peu active vis-à-vis de l'animal à jeun, elle diminuait de façon très nette l'hyperglycémie alimentaire. La même année, les mêmes auteurs, en collaboration avec EPINGER, pous-

sant plus loin l'expérimentation, ont étudié l'action sur des chiens dépancréatés d'une substance, *la myrtilline* dont ils n'ont d'ailleurs pas donné le mode d'extraction : ce corps diminuerait le taux d'augmentation du sucre sanguin (permettant, même, de le ramener à la normale) et prolongerait de façon très nette la vie du chien qui reste en parfaite santé tant qu'on continue à le lui administrer.

Cette étude a été reprise par ALLEN (1927) puis par SHPINER (1928).

Ce dernier a constaté :

que la Myrtilline réduit l'hyperglycémie et la glycosurie chez un chien totalement dépancréaté;

qu'elle empêche l'apparition de l'hyperglycémie et de la glycosurie chez un chien auquel on a extirpé la plus grande partie de son pancréas (7/8);

qu'elle corrige l'hyperglycémie et la glycosurie que déterminent l'administration d'extrait thyroïdien à des chiens auxquels on a enlevé une grande partie du pancréas.

Le professeur F. RATHERY et Mlle LEVINA ont repris l'étude de la Myrtille en se plaçant d'un point de vue médical plus qu'expérimental. Ils ont préparé la myrtilline de la façon suivante : les feuilles fraîches de Myrtilles sont desséchées, puis traitées par de l'alcool à 50° à la température de 70°; les protéines ayant été séparées par précipitation et filtration on précipite la myrtilline par addition d'une solution saline; on la purifie ensuite par des redissolutions et précipitations successives.

Par administration par voie digestive de 1 gramme

de ce produit pendant quelques jours seulement, les auteurs ont obtenu un résultat indubitable chez certains diabétiques : diminution notable de la glycosurie coïncidant ou non avec une baisse de la glycémie. Malheureusement, cette action est loin d'être constante.

L'orge (*Hordeum vulgare* L.) a été étudiée par J. MAISIN, Y POMBAIX et H. VASSILIADIS. Ces auteurs ont constaté qu'une infusion de germes d'orge abaissait la glycémie à jeun et influençait manifestement la courbe de l'hyperglycémie provoquée à la fois chez l'homme et chez le chien.

Inspirés par ce travail, TOURNADE et MALMEJAC d'une part, G. TANRET d'autre part, ont constaté que le chlorhydrate ou le sulfate d'hordénine étaient hyperglycémiant; l'orge germée renferme donc deux principes antagonistes : l'un hypoglycémiant, l'autre hyperglycémiant, l'hordénine.

J. LAURIN, qui a étudié l'action d'un extrait de germes d'orge injecté au lapin par voie hypodermique, a constaté une hypoglycémie assez nette, mais notable seulement au bout de quelques heures, et dans certains cas après une phase d'hyperglycémie.

E. DONARD et H. LABBÉ ont mis en évidence dans les touraillons d'orge germée, une substance dont le pouvoir hypoglycémiant se rapprocherait de celui de l'insuline : sous son influence ils ont obtenu des hypoglycémies atteignant jusqu'à 60 %, et ils ont vu les animaux sur lesquels ils expérimentaient présenter des accidents comparables à ceux de l'hypoglycémie insulinique.

Tous les corps dont nous avons étudié l'action jusqu'à présent sont des extraits végétaux plus ou moins purifiés, que l'on expérimente sans se soucier beaucoup de leur nature chimique. Dans le galega, nous allons trouver, au contraire, une substance chimiquement définie, et qui par la constance et l'intérêt de son pouvoir hypoglycémiant, se place au premier rang des agents que nous avons envisager ici.

Bien avant les premiers travaux de COLLIP, G. TANRET avait isolé dans le *galega* (*galega officinalis* L.) un alcaloïde, la galéguine, base monovalente donnant des sels cristallisables, et en avait donné la formule probable. Cette formule fut ultérieurement confirmée par BARGER et SPATH : elle fait de la galéguine un dérivé de la guanidine. C'est la notion de la vertu hypoglycémiante de la guanidine et de ces dérivés qui a amené SIMONNET et TANRET à rechercher, en 1927, si la galéguine n'était pas elle-même capable de diminuer le taux du sucre sanguin. Ils essayèrent sur le lapin et le chien le sulfate de galéguine par voie sous-cutanée et intra-veineuse, et un extrait titré de galega, correspondant à une teneur donnée en sulfate d'alcaloïde, par voie buccale. Ils ont constaté dans tous les cas, un trouble profond de la glycémie. Ce trouble était d'ailleurs très variable dans son intensité et même dans son sens (augmentation ou diminution) selon les circonstances expérimentales, et particulièrement, selon qu'il s'agissait de lapins ayant déjà été auparavant soumis à l'action de la galéguine ou de l'insuline, ou de lapins neufs, ceux-

ci faisant, tantôt de l'hyper, tantôt de l'hypoglycémie sous l'influence du sulfate de galépine. Néanmoins, la réponse de beaucoup la plus habituelle est une hypoglycémie, qui peut devenir considérable pour les doses de 7 ctgr. 5 d'alcaloïde. Ces travaux se sont trouvés confirmés par ceux de H. MULLER et H. REINWEIN; ce dernier a déjà signalé les services que pouvait rendre la galépine dans le traitement du diabète.

L'action hypoglycémisante du galéga a encore été étudiée du point de vue expérimental par L. LAURIN, qui par injection sous-cutanée au lapin d'un extrait de graines, a obtenu une hypoglycémie qui lui a paru constante, précoce et assez durable. Du point de vue plus proprement médical, le galéga a retenu l'attention de M. le professeur RATHERY, qui en collaboration avec Mlle LÉVINA, a étudié l'action chez les diabétiques du sulfate de galépine aux doses journalières de 1 à 5 milligrammes par kilogramme de poids corporel. Ils en ont obtenu des résultats intéressants.

G. PARTURIER et G. HUGONOT se sont adressés à un extrait fluide de galéga qui est toujours parfaitement supporté, et ont constaté une action hypoglycémisante nette, à peu près constante, mais malheureusement inégale.

Les substances extraites du galéga n'en restent pas moins au nombre de celles qui méritent d'être retenues en pratique, et nous aurons l'occasion de revenir sur leur utilisation thérapeutique, ses modalités et les résultats que l'on en peut attendre.

**LES PROBLEMES THEORIQUES QUI SE POSENT
A PROPOS DES SUBSTANCES
HYPOGLYCEMIANTES D'ORIGINE VEGETALE**

- A) **L'Hypothèse des glucokinines et des insulinoïdes;**
- B) **Le rôle d'un groupement chimique : le noyau guanidique;**
- C) **L'intervention d'un facteur vitaminique : la vitamine B2.**

**LES PROBLEMES THEORIQUES QUI SE POSENT
A PROPOS DES SUBSTANCES
HYPOGLYCEMIANTES D'ORIGINE VEGETALE**

Nous avons vu, dans le chapitre précédent, combien les substances végétales douées de propriétés hypolycémiantes sont diverses dans leur origine et leur mode d'obtention. Mais la façon dont leur action a été étudiée est au moins aussi diverse : certains auteurs les ont essayées sur l'homme, d'autres sur le chien ou le cobaye, la plupart sur le lapin. La voie d'administration la plus communément employée est la voie digestive; mais, les injections sous-

cutanées et intraveineuses furent aussi très souvent utilisées.

Cette absence d'unité dans les procédés d'étude suffirait sans doute à expliquer que les hypoglycémies constatées soient très variables, non seulement dans leur importance, mais aussi dans leur délai d'apparition et leur durée. Mais il y a à cela une autre raison : c'est que le mode d'action de ces substances — d'ailleurs encore très mal élucidé — n'est certainement pas unique.

Plusieurs hypothèses ont été proposées à ce sujet : chacune d'elles rend sans doute compte d'un certain nombre de faits, mais aucune ne peut s'appliquer à tous de façon satisfaisante. Elles ne s'excluent d'ailleurs pas absolument l'une l'autre.

A) La première de ces hypothèses, que fut l'idée directrice des premiers travaux de COLLIP, suppose l'existence d'une hormone végétale (sans préjuger de sa nature chimique), appelée, selon les auteurs, glucokinine ou insulinoïde, et dont on a discuté les rapports avec l'insuline animale.

B) La deuxième hypothèse que nous étudierons, envisage le problème sous un tout autre aspect : sans se demander si la substance hypoglycémiante préexiste ou non dans la plante, si, dans le premier cas elle y joue un rôle physiologique, ni quel est ce rôle, on admet que le pouvoir hypoglycémiant des substances étudiées est fondé sur la présence d'un groupement chimique particulier, le noyau guani-

dique, qui constitue le lien commun à ces substances par ailleurs extraordinairement variées.

C) La troisième hypothèse, sans doute la plus solide bien qu'elle ne s'applique qu'à un nombre limité de faits, explique l'action hypoglycémiante de ces extraits végétaux par l'action d'une vitamine aujourd'hui bien connue, la vitamine B₂.

L'HYPOTHESE DES GLUCOKININES ET DES INSULINOIDES

La notion des hormones végétales est encore toute récente. Leur existence est pourtant dès à présent certaine : on sait par exemple, que la croissance et les tropismes des végétaux sont régis par des substances analogues aux hormones appelées auxines; de même que les mouvements brusques dont certains végétaux sont capables. On sait, aussi, qu'il existe certainement des rapports entre les hormones animales et leurs équivalents chez les végétaux puisque, par exemple, la folliculine peut agir sur la floraison de certaines plantes supérieures, l'hormone thyroïdienne sur leur croissance.

C'est à propos des substances hypoglycémiantes que ce double problème de l'existence d'une hormone végétale et de ses rapports avec son équivalent dans la série animale, a été posé pour la première fois.

Quand J. B. COLLIP, en 1923 et 1924 montra que divers extraits végétaux possédaient une action hypoglycémiante, la découverte de l'insuline était encore toute récente et il imagina tout naturellement chez les végétaux une hormone homologue qu'il nomma glucokinine. Il pensait que toutes les plantes qui se constituent des réserves hydrocarbonées ne peuvent les utiliser que grâce à cette substance; mais, guidé par l'idée préconçue d'une analogie (ou même d'une identité) avec l'insuline animale, il s'adressa d'abord, de préférence aux végétaux dont les réserves sont constituées, non pas de l'amidon, mais par du glycogène : c'est le cas de nombre végétaux inférieurs, comme les levures, et aussi de certains végétaux supérieurs, auxquels il étendit bientôt ses investigations.

GOTTSCHALK a préparé à partir de la levure, un « insulinoïde », et lui a trouvé des propriétés tout à fait semblables à celle de l'hormone pancréatique. Il va même jusqu'à supposer que l'insuline n'aurait d'autre origine que de telles glucokinines végétales modifiées par la digestion gastro-intestinale.

Il n'est pas besoin de souligner l'intérêt théorique et pratique de ce problème des relations qui existent entre l'insuline animale et l'hypothétique hormone végétale homologue, qu'on l'appelle insulinoïde ou glucokinine. Aussi, divers auteurs se sont-ils attachés à le résoudre, particulièrement BORVIN, qui a étudié l'insulinoïde de la levure de bière, en poussant le fractionnement aussi loin que possible dans l'inten-

tion de préciser les diverses caractéristiques de la substance active pour les comparer à celles de l'insuline.

Il était logique, pour mener à bien cette étude, d'employer un mode de préparation aussi proche que possible de celui de l'insuline. Voici l'un de ceux qui ont été proposés.

L'extraction comporte nécessairement pour premier temps la mise en liberté de la substance intracellulaire, qui doit se faire en dehors de toute action diastasique susceptible d'altérer l'hormone hypoglycémiante. Aussi COLLIP., avant de soumettre les tissus végétaux à l'extraction alcoolique leur faisait subir des actions très brutales, comme la congélation par la neige carbonique, ou au contraire l'ébullition dans l'alcool pendant 20 ou 30 minutes.

En ce qui concerne les levures, l'expérience a montré qu'un broyage au mortier avec du sable quartzeux fin suffisait pour rendre efficace l'extraction alcoolique et que la simplicité de ce mode opératoire n'était d'aucune conséquence sur l'activité du produit.

Quelque soit le traitement préalablement suivi, la bouillie obtenue est traitée par l'alcool à 90° (2 litres d'alcool par kilog de matière traitée) — on filtre — on chasse l'alcool dans le vide à 30° — on dégraisse le produit par action de l'éther anhydre. On a un résidu brut qui va être soumis à une série d'opérations analogues à celles que l'on fait subir à l'extrait pancréatique pour isoler une insuline très purifiée, (BOIVIN).

Le résidu sec dégraissé est repris par l'alcool à 75° et on filtre. On ajoute au filtrat une quantité suffisante d'alcool absolu pour en élever le titre alcool à 95°. Il se forme alors un précipité que l'on recueille : il représente la substance active. On le dissout dans l'eau, et l'on sépare par filtration quelques impuretés insolubles.

Par addition d'acide picrique on obtient un précipité de « picrate » que l'on transforme en « chlorydrate » par dissolution dans l'alcool chlorydrique; on précipite le « chlorydrate » par addition d'acétone, et, après avoir enlevé à l'éther les traces d'acide picrique en excès, on reprend par l'eau ce « chlorydrate » .

On cherche alors à le reprécipiter de sa solution aqueuse en portant la solution à des P. H. variés de façon à trouver le point iso-électrique de la substance.

Telle est la technique employée par BOIVIN en vue d'obtenir une substance aussi comparable que possible à l'insuline pancréatique.

Voici les arguments qui l'ont conduit à conclure à la non identité de l'insuloïde ainsi préparée et de l'insuline. Ils ne concernent, évidemment, que les échantillons auxquels une réelle activité hypoglycémiante a été reconnue, ce qui dépend essentiellement de la race de levure employée.

1°. — Alors que, dans le cas l'insuline pancréatique, le « chlorydrate » est nettement plus actif que

le produit n'ayant encore subi qu'un simple fractionnement par l'alcool, dans le cas de la levure, le « chlorydrate » n'a qu'une activité à peine égale à celle du premier précipité.

2°. — Alors que l'insuline purifiée est insoluble entre les pH 5 et 6, il a été absolument impossible d'obtenir une floculation iso-électrique dans ces limites à partir de la dernière dissolution aqueuse. Les seuls précipités obtenus sont apparus vers pH 5,3 — encore étaient-ils sans activité appréciable.

Cette étude est beaucoup plus poussée au point de vue physico-chimique qu'au point de vue physiologique, puisque l'auteur s'est ici contenté de vérifier le pouvoir hypoglycémiant des produits qu'il a étudiés.

Si nous nous reportons, à présent aux travaux de J. LAURIN, nous y trouvons des indications d'un ordre tout différent. Il s'agit d'extraits végétaux beaucoup moins fractionnés que l'extrait de levure étudié par BORVIN et dont le mode d'obtention n'est pas calqué sur celui de l'insuline; mais les conditions expérimentales sont assez semblables à celles dans lesquelles on se place pour essayer et titrer les échantillons d'insuline pancréatique :

— administration de la substance par injection sous-cutanée ou intra-veineuse;

— emploi du *lapin* à jeun depuis 24 heures, généralement en assez grand nombre pour qu'on puisse faire des résultats, une moyenne valable.

Il est légitime, dans ces conditions, de comparer

les modalités des hypoglycémies déterminées par l'injection insuline d'une part et des substances végétales d'autre part. On aperçoit qu'elles ne sont pas identiques. Mis à part le taux, qui est fonction des doses employées, l'action hypoglycémiante des extraits végétaux est habituellement moins brutale que celle de l'insuline. Elle est généralement plus lente à apparaître, demande souvent plusieurs heures, n'apparaît parfois qu'après une phase transitoire d'hyperglycémie.

Elle est aussi plus durable, et, après d'autres expérimentateurs, LAURIN a pu constater dans certains cas sa persistance 24 heures après l'injection.

On pourrait encore citer, contre l'identité de l'insuline et des glucokinines, les faits suivants :

— jamais aucun extrait végétal n'a pu remplacer parfaitement l'insuline chez le chien dépancréaté;

— les substances hypoglycémiantes d'origine végétale sont généralement actives à la fois par voie digestive et parentérale, au contraire de l'insuline qui est totalement inactive per os. C'est là d'ailleurs un fait d'un certain intérêt pratique et sur lequel nous aurons à revenir.

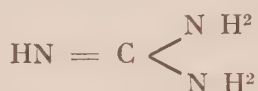
LE RÔLE D'UN GROUPEMENT CHIMIQUE : LE GROUPEMENT GUANIDIQUE

L'hypothèse de l'insuline végétale, pour séduisante qu'elle soit, n'est fondée que sur fort peu de faits objectifs et paraît tout à fait insuffisante pour expli-

quer tous les faits que nous avons rappelés dans le premier chapitre de notre thèse.

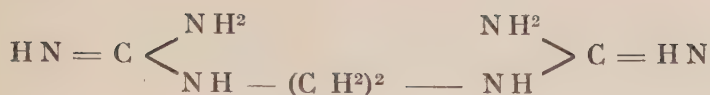
On a cherché une autre interprétation du pouvoir hypoglycémiant des extraits végétaux dans le rapprochement avec un autre corps dont l'action hypoglycémiante est parfaitement établie, à savoir la guanidine, ou plus exactement une série de corps dérivés de la guanidine. Cette idée s'est trouvée corroborée par le fait que la galéguine, qui est, comme nous l'avons vu, le seul agent hypoglycémiant d'origine végétale dont la formule de constitution soit établie avec certitude, se trouve être précisément un corps guanidinique.

L'action hypoglycémiante de la guanidine :



fut mise en évidence pour la première fois par et WAGNER (1926). Ces auteurs, étudiant l'hypoglycémie déterminée chez le lapin par des injections de sulfate de guanidine, constatent que la dose active est extrêmement proche de la dose mortelle et indiquent différents points par lesquels l'hypoglycémie guanidine diffère de l'hypoglycémie insulinaire.

Depuis les travaux se sont multipliés, portant non seulement sur la guanidine, mais sur ses dérivés de substitution, et plus encore sur les biguanidines dont la plus efficace et la plus étudiée est la *Synthaline* ou décaméthylène-diguanidine :



Nous ne rappellerons pas ici les discussions qu'ont soulevé la synthaline et son intérêt pratique; le Professeur F. RATHERY qui, avec ses collaborateurs, en a repris l'étude en 1927 et 1928, conclut à l'efficacité de la synthaline chez certains diabétiques, mais il insiste sur l'extrême inconstance de son activité, qui reste, dans l'ensemble, inférieure à celle de l'insuline, bien qu'un peu plus durable. Il n'en reste pas moins légitime d'attacher une certaine importance au noyau guanidique dans l'action hypoglycémiante, et il était intéressant d'essayer de le caractériser dans les extraits végétaux doués de cette action. Deux réactions peuvent être utilisées à cette fin :

a) *Réaction de Shoyo-Sakaguchi.*

On commence par précipiter les acides aminés par addition d'acide phospho-tungstique à 5 %; on prélève une petite quantité du précipité que l'on dilue dans l'eau distillée; on alcalinise par de la soude, et on ajoute 3 gouttes d'une solution de α naphthol dans l'alcool à 70°, puis, goutte à goutte une solution d'hypochlorite de soude à 5 %. On obtient une belle coloration rouge caractéristique.

b) *Action du nitrate d'argent en présence d'hydrate de Baryum.*

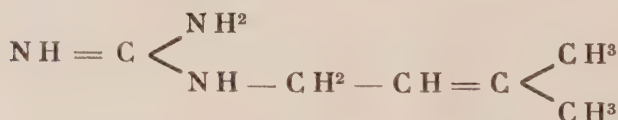
3 centimètres cubes de l'extrait étudié sont alcalinisés par l'eau de baryte. On ajoute 2 gouttes de solu-

tion d'azotate d'argent à 1 %. On obtient un précipité brun noirâtre instantanément. (Ce précipité, dans les mêmes conditions que les phosphotungstates, donne très nettement la Réaction de Shoyo-Sakaguchi).

J. LAURIN a ainsi caractérisé l'existence de guanidine ou de dérivés guanidiniques dans les extraits d'oignons dont il avait étudié l'action hypoglycémiant. Il a comparé cette action à celle d'une solution d'arginine à 8 0/00, et a obtenu une hypoglycémie tout à fait comparable. Il en déduit que le noyau guanidique participe certainement à l'action hypoglycémiant — peut-être même, dit-il, est-il le seul responsable de cette action.

BOIVIN a essayé de caractériser la guanidine dans les extraits de levure dont nous avons exposé plus haut le mode de préparation. Il conclut à l'absence de tout corps guanidique dans le précipité actif.

L'exemple le plus probant d'une substance d'origine végétale, hypoglycémiant et dérivée de la guanidine reste celui de la galépine, dont nous avons déjà eu l'occasion de parler à plusieurs reprises. On sait, aujourd'hui (TANRET, BAIGE, SPATH) que la galépine est la guanidine d'un dérivé éthylénique de l'isomylamine de formule :



C'est, jusqu'à présent, le seul exemple d'un alcaloïde végétal cristallisé, de constitution connue, qui,

par voie sous-cutanée ou par voie buccale, amène la rupture de l'équilibre du sucre sanguin et puisse provoquer l'hypoglycémie.

Sa présence chez une légumineuse laisse à supposer qu'il existe dans les plantes d'autres bases semblables, mais elle n'implique pas nécessairement que celles-ci doivent obligatoirement se rattacher à la guanidine. La présence de ce noyau intervient sans doute dans un certain nombre de cas : mais il est peu vraisemblable que les propriétés hypoglycémiantes de tous les extraits végétaux étudiés lui soient imputables.

L'INTERVENTION D'UN FACTEUR VITAMINIQUE : LA VITAMINE B₂

L'on connaît une substance d'origine végétale qui a une action certaine sur le métabolisme hydrocarboné : c'est la vitamine B, ou, plus précisément, l'un des facteurs en lesquels on dissocie actuellement cette vitamine, le facteur B₂, quelquefois appelé facteur H, vitamine d'utilisation nutritive ou d'entretien. L'étude expérimentale de la carence en cette vitamine a en effet montré, que, si elle n'a qu'une faible action sur l'utilisation des lipides et des protides ingérés, elle a, au contraire, une action extrêmement importante sur l'utilisation des glucides.

Chez l'animal carencé, la glycémie, normale ou abaissée au début, s'élève bientôt; cette hyperglycémie

mie est plus ou moins marquée, mais toujours nette.

L'administration de glucose au chien carencé produit une hyperglycémie considérable, alors que la même dose est sans action sur le chien normal.

D'autre part, des expériences menées avec beaucoup de précision et de rigueur par Mme RANDOIN et SIMONNET ont montré qu'il existe, entre l'apport quotidien en glucides et la quantité de vitamine nécessaire pour leur utilisation, un rapport *quantitatif*, rapport qui ne peut être troublé par augmentation des hydrates de carbone ou diminution de la vitamine, sans qu'il en résulte de graves désordres.

Dans ces conditions, il est naturel de se demander si un apport supplémentaire en vitamine B₂ ne pourrait avoir pour effet d'activer, chez le sujet non carencé, normal ou diabétique, l'utilisation des glucides, et par là, de faire baisser le taux de la glycémie. Et il est légitime de supposer que certains des extraits végétaux dont on a constaté le pouvoir hypoglycémiant agissent par ce mécanisme.

Cette action de la vitamine B₂ sur le métabolisme des hydrates de carbone a suscité d'assez nombreux travaux, la plupart des auteurs ont utilisé la levure de bière, le plus souvent sous forme d'extraits, car c'est la source de vitamine B la plus active que nous possédons actuellement. Malheureusement, beaucoup des observations publiées n'offrent pas toute la précision désirable, et dans beaucoup de cas l'effet obtenu est jugé sur l'amélioration des troubles cliniques, sur la glycosurie, sans que soient précisés les

chiffres de la glycémie avant la mise en œuvre du traitement vitaminique et au cours de celui-ci.

EULER et SVANBERG, en 1916, ont constaté chez deux diabétiques une action favorable de l'extrait de levure de bière sur la glycosurie.

KLOTZ et HOPFNER ont observé une diminution de la glycosurie et de l'hyperglycémie à la suite de l'ingestion de 100 à 200 grammes de jus de carottes ou de 80 grammes de levure de bière; la cessation du traitement a fait reparaitre la glycosurie et l'hyperglycémie.

DESGREZ, BIERRY et RATHERY ont, en 1923, constaté l'action favorable des vitamines B sur le diabète, mais en se fondant sur l'élimination des corps acétoniques, plus que sur la glycémie.

MILLS, en 1928, étudiant l'action d'un extrait alcoolique de plantes riches en vitamines B en a conclu à une action indiscutable sur la glycosurie et l'hyperglycémie des diabétiques.

NELCEN, en 1931, a traité 6 diabétiques par la levure de bière à la dose de 10 grammes par jour, avec d'excellents résultats : mais il ne donne aucun chiffre de glycémie et se fonde surtout sur l'amélioration de signes cliniques.

J.-B. GRINGOIRE, dans sa thèse sur les vitamines B et leur emploi dans le traitement du diabète, a repris ces essais en employant « une poudre d'origine végétale quatre fois plus active, à poids égal, que la levure de bière sèche de bonne qualité » (poudre dont il n'indique d'ailleurs pas le mode de prépara-

tion) à la dose de 15 grammes par jour, chez des diabétiques soumis à un régime exactement pesé chaque jour et identique pendant toute la durée de l'observation. Il a constaté, dans neuf cas sur douze, une chute importante de la glycosurie et une augmentation notable de la tolérance hydrocarbonée. Dans trois de ses observations, la glycémie a été dosée, et dans ces trois cas il a observé des chutes de :

21,13 % (de 2 gr. 65 à 2 gr. 09 par litre) après un traitement de 2 mois;

41,20 % (de 2 gr. 18 à 1 gr. 58 par litre) après un traitement de 2 mois $\frac{1}{2}$;

42,41 % (de 4 gr. 27 à 3 gr. 74 par litre) après un traitement de 2 mois $\frac{1}{2}$.

Il est à signaler que les améliorations constatées sont lentes et progressives, et il faut parfois attendre plusieurs jours de traitement pour que la baisse de la glycémie se manifeste. Peut-être y a-t-il là un caractère qui permettrait de dissocier ce qui revient au facteur vitaminique dans l'action hypoglycémiante des extraits de végétaux, laquelle semble bien, dans la plupart des cas, ressortir de plusieurs facteurs dont nous n'avons encore qu'une connaissance très imparfaite.

Mais, des trois hypothèses que nous avons exposées et discutées sur le mode d'action des substances hypoglycémiantes d'origine végétale, celle qui fait intervenir la vitamine B₂ est, à notre sens, la mieux établie par les bases expérimentales et cliniques sur lesquelles elle se fonde. Sans doute, ne s'applique-t-

elle pas à tous les cas, mais il est d'autant plus vraisemblable que nombre des extraits végétaux utilisés sont riches en vitamine B₂, qu'il s'agit d'une vitamine hydro-soluble, relativement résistante aux agents physiques et chimiques; et il semble que le mode de préparation de bon nombre des extraits végétaux reconnus hypoglycémians ne comportait pas d'action physique ou chimique propre à éliminer la vitamine ou à en altérer l'activité — en supposant, bien entendu, qu'elle préexistait en quantité notable dans la plante étudiée.

**LE PROBLEME PRATIQUE QUE POSENT
LES SUBSTANCES HYPOGLYCEMIANTES ...
D'ORIGINE VEGETALE**

- A) **Les conditions requises pour qu'elles puissent être utilisées en pratique médicale;**
- B) **Les produits qui satisfont le mieux à ces conditions, leur forme médicamenteuse et leur posologie;**
- C) **Leurs indications et les résultats thérapeutiques que l'on en peut attendre.**

**CONDITIONS REQUISES POUR QU'ELLES
PUISSENT ETRE UTILISEES
EN PRATIQUE MEDICALE**

Il peut sembler parfaitement vain de rechercher dans le monde végétal un principe hypoglycémiant, alors que nous disposons dans l'insuline, d'un médicament dont l'efficacité est telle qu'aucun des agents végétaux connus jusqu'à ce jour ne saurait rivaliser avec elle en activité hypoglycémiante.

Mais l'emploi de l'insuline n'est pas sans présenter certains inconvénients.

— Nécessité absolue de l'administrer par *injections* qui doivent être répétées plusieurs fois dans la journée, car son action s'épuise vite;

— Prix relativement élevé de la drogue, qui constitue pour nombre de malades un obstacle sérieux;

— Nécessité d'une surveillance médicale attentive, d'examens de laboratoire répétés pour suivre le malade et éviter les accidents que peut entraîner un traitement insulinique mal conduit : nous citerons, par exemple, les cas d'acidose et de coma diabétique déclenchés par l'interruption brusque de la cure, décidée par le malade sous un prétexte quelconque, sans avis médical, et les accidents d'hypoglycémie qui peuvent éclater quand le traitement insulinique n'est pas mené selon les règles aujourd'hui parfaitement établies.

Ces inconvénients n'entrent évidemment pas en ligne de compte dans les formes graves du diabète, dont l'insuline a transformé le pronostic; il n'en est pas moins vrai qu'une cure insulinique astreint le malade à une discipline sévère, et n'est pas sans entraver notablement son activité sociale. D'ailleurs, on admet très généralement, aujourd'hui, que l'insuline ne doit être employée qu'en cas de nécessité, et que mieux vaut s'en abstenir dans toutes les formes du diabète où l'on peut supprimer la glycosurie, réduire l'hyperglycémie et éviter l'acidose par la seule institution d'un régime équilibré, rationnellement établi et exactement pesé chaque jour.

Donc, s'il est presque certain que l'insuline restera

toujours la grande ressource thérapeutique dans le diabète, il est parfaitement légitime de rechercher un autre médicament susceptible de lui suppléer, ne serait-ce que dans certains cas très limités, ne serait-ce qu'à titre accessoire ou transitoire, ou encore d'améliorer le sort des diabétiques non justiciables de l'insuline, en augmentant leur tolérance hydrocarbonée et en rendant par là moins strict le régime auquel ils doivent s'astreindre.

Pour être utilisée en thérapeutique, et avoir droit au nom de « médicament », une telle substance doit satisfaire à un certain nombre de conditions :

Le postulat de l'utilisation pratique est de toute évidence la réalité de l'action hypoglycémiante, non seulement chez les animaux de laboratoire, mais chez l'homme normal et surtout diabétique. Mais cette condition nécessaire n'est pas suffisante et il faut exiger de l'hypoglycémie déterminée par le médicament certaines qualités :

Elle doit, tout d'abord, être assez intense à doses non toxiques, pour permettre de réduire au voisinage de la normale sinon les très grandes hyperglycémies, du moins celles qui sont observées d'une façon courante en pratique.

Il faut aussi que le médicament ait une action suffisamment constante pour que l'on puisse procéder au dosage biologique du produit, étalonner les échantillons, établir avec précision la posologie.

Il serait, enfin, très intéressant que l'hypoglycémie fut plus *durable* que celle déterminée par l'insuline

dont l'action s'épuise en quelques heures. Si cette plus grande durée avait pour contre-partie une moindre rapidité d'action, il n'en résulterait guère d'inconvénient : car, dans les cas habituels, la rapidité véritablement brutale de l'action de l'insuline peut exposer à des accidents, et dans les cas d'urgence où cette rapidité d'action est au contraire précieuse, il va de soi qu'on continuera à la mettre à profit en utilisant d'emblée et sans discussion l'hormone pancréatique.

En dehors des qualités de l'hypoglycémie, il est quelques considérations accessoires dont il faut tenir compte.

La toxicité de la drogue : celle-ci intervenant en raison inverse de son pouvoir hypoglycémiant, l'essentiel est, comme nous l'avons déjà dit, d'obtenir une hypoglycémie suffisante en restant largement au-dessous de la dose toxique.

Son prix de revient : considération de valeur au point de vue social, et le prix élevé de l'insuline, qui en limite l'emploi dans certaines classes sociales, est l'un des meilleurs arguments qui incite à en rechercher un succédané de préparation plus facile et moins coûteux.

Son mode d'administration : mérite aussi d'être pris en considération, la voie digestive étant toujours plus commode et plus appréciée des malades, que les voies sous-cutanées ou intra-musculaires, les seules qui soient de mise en matière d'insuline.

Un dernier point important en pratique est la fa-

culté de conservation du produit. Nombre de ces extraits végétaux s'altèrent très rapidement, et perdent leur efficacité dans des délais si courts qu'il en résulte un sérieux obstacle à leur utilisation pratique. C'est ce qui ressort nettement d'expériences de LAURIN, qui, essayant des extraits de galéga et de vesce vieillie de un an, a trouvé qu'ils avaient perdu toute activité hypoglycémiante et même que certains d'entre eux étaient devenus nettement hyperglycémiantes.

C'est également ce que nous avons eu l'occasion de constater au cours d'essais personnels que nous exposerons plus loin.

LES PRODUITS QUI SATISFONT LE MIEUX
A CES CONDITIONS :
LEUR FORME MEDICAMENTEUSE. —
LEUR POSOLOGIE

Nous ne connaissons pas, acutellement, d'agent thérapeutique qui satisfasse pleinement à toutes ces conditions. Si, pour nombre de substances végétales, activité per os, prix modique, action relativement durable se trouvent réunis, l'inconstance de leur action a par contre frappé les auteurs qui en font l'essai, et constitue un gros obstacle à la généralisation de leur emploi.

Ces réserves n'empêchent pas que certaines de ces substances puissent rendre de réels services en pratique médicale, à condition de ne pas en élargir à outrance les indications.

Nous citerons, en premier lieu les substances dérivées du galéga dont nous avons déjà vu l'intérêt théorique, et qui se rangent également parmi les plus importantes en pratique.

Le sulfate de galéguine a été employé, chez les diabétiques, pour la première fois par REINWEIN, puis par RATHERY et Mlle LÉVINA. Ceux-ci l'administraient aux doses quotidiennes de 1 à 4 mgs par kilogram de poids corporel, et ont obtenus *chez quelques malades*, des résultats encourageants : au bout de plusieurs jours de traitement, baisse importante de la glycémie (2 gr. 05 à 0 gr. 80; 3 gr. 50 à 1 gr. 50) et baisse parallèle à la glycosurie. La médication combinée insuline et galéguine, leur a donnée aussi, dans un cas, un résultat satisfaisant.

Leur approbation, pourant n'est pas sans réserves : l'hypoglycémie est très inconstante dans son intensité et même dans son existence;

l'action du médicament s'épuise vite;

les doses élevés sont mal supportées — sans provoquer, toutefois, d'accidents graves.

PARTURIER et HUGONOT recommandent l'emploi d'un *extrait fluide de galéga*, rigoureusement dosé, correspondant à une teneur de 3 pour 100 en sulfate de galéguine. Ils l'administrent aux doses de L à CC gouttes, prises en deux fois dans un peu d'eau au début des repas. Ces doses sont très loin de la dose toxique, mais ils n'ont trouvé aucun intérêt à employer des quantités plus importantes d'extrait. L'action s'épuisant vite, il y a tout intérêt à l'employer

de façon discontinue, par période de 8 jours en général, alternant avec des périodes de repos d'égale durée. Mais ces auteurs déplorent également l'inconstance des résultats obtenus.

La Myrtille est également utilisée sous diverses formes :

décoction de feuilles fraîches;

myrtilline, préparée par exemple selon le procédé donné par M. RATHERY et décrit plus haut, à la dose de 1 gramme par jour pendant plusieurs jours consécutifs, et dont l'activité paraît certaine, mais, ici encore, loin d'être constante.

On en prépare également :

un extrait aqueux (1 à 2 grammes par jour);

un extrait fluide (1 à 5 g. en potion).

L'orge germée, malgré son intérêt a été peu utilisée jusqu'à présent en thérapeutique pratique.

La levure de bière est utilisée sous diverses formes :

tantôt fraîche (soit vivante en milieu isotonique; soit fraîchement essorée);

tantôt stabilisée sous forme de comprimés;

tantôt séchée, en paquets, comprimés, granulés, à la dose de 1 à 4 grammes par jour.

Mais toutes ces préparations ont été rarement employées contre le diabète, elles ont d'ailleurs le double inconvénient d'être d'un goût désagréable et d'une activité variable. Aussi a-t-on essayé de les remplacer par des extraits divers.

Citons encore quelques préparations et formules proposées par M. Henri LECLERC :

Alcoolature ou extrait fluide de LAMPSANE : LX gouttes, 3 fois par jour;

Extrait fluide d'Aigremoine : 4 grammes par jour;

Extrait mou de Renouée 3 grammes.

Extrait mou d'Herbe à Robert 4 grammes.

Glycérine 40 grammes.

Eau 300 cc.

Une cuillerée à soupe avant chacun des deux repas.

Extrait mou de feuilles sèches de noyer : 0 gr. 10.

Poudre de réglisse : Qs pour une pilule.

Six pilules par jour.

Signalons, enfin, que l'on trouve dans le commerce quelques préparations « spécialisées » à base d'extraits végétaux proposées comme anti-diabétiques.

LEURS INDICATIONS ET LES RESULTATS THERAPEUTIQUES QUE L'ON EN PEUT ATTENDRE

Si un très grand nombre d'extraits végétaux se sont révélés expérimentalement être doués de propriétés hypoglycémiantes, il n'est qu'un assez petit nombre de préparations dont on fasse usage en pratique; encore, ne sont-elles pas employées de façon

très fréquente. Pourtant, certaines semblent susceptibles de rendre de réels services.

Il ne saurait être question de recourir à ces agents thérapeutiques mineurs dans les diabètes graves, à plus forte raison dans les cas d'acidose et de coma où le traitement insulinique s'impose d'urgence. Mais ces substances végétales peuvent trouver des indications dans les diabètes légers, sans dénutrition. Sans doute ces formes peuvent-elles être traitées par la seule institution d'un régime, à condition qu'il soit rationnellement établi et scrupuleusement observé; mais il n'est pas indifférent d'élever, par une médication simple, la tolérance de ces malades pour les hydrates de carbone, et d'élargir ainsi le régime auquel ils doivent être soumis.

Ces agents hypoglycémiant peuvent être également précieux dans tous les petits accidents — fatigue, surmenage, infection légère, petite intervention chirurgicale -- qui risquent de déterminer une baisse de la tolérance pour les glucides.

Ils peuvent être employés comme adjuvants de la cure insulinique dans les diabètes consomptifs, et constituent alors un médicament d'épargne de valeur.

Enfin, sans que nous prenions parti dans la question si controversée des diabètes insulino-résistants, il nous paraît qu'il serait légitime d'essayer l'action de ces substances chaque fois que l'on éprouve de la difficulté à réduire une hyperglycémie par l'insuline.

ETUDE DE L'ACTION HYPOGLYCEMIANTE
D'UN EXTRAIT DE LEVURE DE BIÈRE CHEZ
L'HOMME NORMAL ET DIABÉTIQUE

Au cours de notre étude théorique et pratique des substances hypoglycémiantes d'origine végétale, nous avons été frappé par le contraste qui existait, pour l'une d'entre elles, entre le nombre et l'importance des travaux théoriques qu'elle avait suscités, et d'autre part la rareté et le manque de précision des travaux relatant sa mise en application chez l'homme et plus particulièrement le diabétique. Nous voulons parler de la substance hypoglycémiante qui existe dans la *levure de bière*, dont il nous a paru intéressant de reprendre l'étude à ce dernier point de vue.

Nous avons essayé son action sur la glycémie chez 8 convalescents de l'Asile National de Saint-Maurice; 3 de ces sujets pouvaient être considérés comme sains; les 5 autres étaient des diabétiques. Pour préciser dans quelles conditions cette expérimentation fut menée, nous devons faire remarquer qu'il s'agissait de diabétiques envoyés en convales-

cence à l'Asile par un Service Hospitalier de Paris, donc de malades traités, soumis dès avant leur entrée à un régime rationnel, ayant subi une cure insulinique si elle s'était révélée nécessaire; de sorte, que tous les malades sur lesquels nous avons pu essayer l'efficacité de notre produit étaient aglycosuriques et avaient une glycémie normale ou fort peu élevée. Mais, c'est précisément dans ces conditions que l'étude *pratique* d'une telle substance pouvait donner des renseignements utiles : en effet, les notions générales que nous avons sur l'efficacité de ces agents et leurs indications thérapeutiques nous faisaient considérer à priori celui-ci comme un médicament mineur; nous l'avons essayé en vue de confirmer et de préciser son aptitude à améliorer l'utilisation des glucides chez le diabétique léger ou déjà traité par le régime; mais lui demander d'abaisser à la normale une grande hyperglycémie ou de lutter contre une acidose menaçante, serait, à notre sens une prétention vouée à l'échec, et peut-être dangereuse pour le malade.

I) Nous avons utilisé des extraits de levure de bière préparés de la façon suivante :

On part de 100 gr. de levure de bière de fermentation haute, que l'on broie au mortier avec du sable fin, et l'on soumet la bouillie ainsi obtenue à l'action de l'alcool chlorhydrique pendant 24 heures (alcool à 60°, additionné de 10 % d'acide chlorhydrique). On filtre et on ajoute au filtrat 2 volumes d'éther anhydre; au bout de deux heures, on re-

cueille le précipité qui est ensuite redissout dans l'eau.

On évapore à température modérée et la substance extractive obtenue est incluse dans des cachets de 25 centigrammes.

Nous tenons ici à remercier M. Marcel FROSSARD qui a bien voulu nous fournir la préparation de levure.

2) Les dosages de glycémie furent effectués selon la technique suivante :

1) *Défécation.*

5 c. c. de sang total fluoré sont déféqués par mélange avec la solution suivante :

Tungstate de soude à 10 %	5 c. c.
Acide sulfurique N/2/3	5 c. c.
Eau distillée	10 c. c.

on laisse en contact 5 minutes et on filtre.

2) *Réduction.*

Dans un premier tube, on mélange :

Filtrat	5 c. c.
Liqueur de Fehling	1 c. c.

Dans un deuxième tube :

Glucose à 1/1.000	1 c. c.
Eau distillée	4 c. c.
Liqueur de Echling	1 c. c.

on chauffe au bain-marie bouillant pendant 10 minutes.

Titrage.

Après centrifugation des 2 tubes, on décante le liquide clair et on ajoute 2 à 3 c. c. de réactif phosphomolybdique, le culot se dissout, et donne une liqueur bleue que l'on transvase dans une fiole d'Erhenmeyer. On rince deux fois et on joint les eaux de lavage. On titre à l'aide d'une solution permanganique au 1/100. De la comparaison entre le volume de solution permanganique nécessaire à l'oxydation des deux solutions, on déduit facilement le taux de la glycémie.

3) Les essais furent menés de la façon suivante :

Tous nos sujets diabétiques ou non furent soumis à un régime alimentaire constant, celui qui est institué automatiquement à l'entrée de l'Asile de tout diabétique. Ce régime, relativement large, est par la suite élargi ou restreint, selon la tolérance du malade. Il est ainsi constitué :

Légumes vers et salades	à volonté
Lait	100 grammes.
Pommes de terre	250 —
Viande	150 —
Fromage sec	50 —
Pain de gluten	25 —
Fruits	150 —

Au bout de quelques jours de régime, nous avons effectué une première prise de sang pour glycémie, puis nous avons fait prendre tous les jours au ma-

lade 10 cachets d'extrait de levure de bière préparés comme il a été décrit plus haut. Nous avons fait, ensuite, 2 glycémies, l'une deux jours après le début de la cure, l'autre six.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

1° DIABÉTIQUES.

1) *M. Ro...*, 57 ans.

Diabète connu depuis 2 mois, révélé par un sphacèle du gros orteil gauche, pour lequel ce malade est admis dans un service hospitalier de Paris. Reconnu pour diabétique, il y subit d'emblée une cure insulinique de 11 jours à titre de préparation à l'intervention chirurgicale reconnue nécessaire : amputation de jambe au 1/3 moyen.

Suites opératoires excellentes.

Après l'intervention, ce malade n'a plus reçu d'insuline, la glycosurie ayant pu être supprimée et la glycémie réduite au voisinage de 1 gr. 50 par la seule institution d'un régime.

Entré en convalescence à l'Asile de Saint-Maurice le 30 janvier. Cicatrice régulière. Excellent état général, pas de sucre, ni d'acétone dans les urines. La cure est commencée le 3 février.

1 ^{re}	glycémie le 3 février		1 gr. 47	par litre.
2 ^e	—	5 —		1 gr. 39 —
3 ^e	—	9 —		1 gr. 25 —

2° *M. Ne...*, 70 ans.

Diabète connu depuis 2 ans, pour lequel ce malade

a déjà fait plusieurs séjours à l'Asile, et qui s'est manifesté surtout par des phlegmons grangréneux des pieds. Pour rendre ce malade glycosurique, il faut adjoindre au régime l'injection quotidienne de 10 unités d'insuline. Ce traitement a été appliqué depuis assez longtemps pour que le taux du sucre sanguin puisse être tenu pour stabilisé que nous avons dosé la glycémie et institué la cure.

1 ^{re}	glycémie	le 1 fév. 1937		1 gr. 37	par litre.
2 ^e	—	3	—		1 gr. 36 —
3 ^e	—	10	—		1 gr. 15 —

3° *M. Ge...*, 45 ans.

Diabète reconnu en 1924, l'attention ayant été attirée par une polydipsie intense avec polyurie. Ce malade urinait alors 52 grammes de sucre par jour. Le régime réduisit rapidement cette glycosurie à 7 grammes.

Sorti de l'Hôpital, ce malade ne suivit que très irrégulièrement le régime prescrit et présenta une série d'accidents qui motivèrent plusieurs hospitalisations : chute des dents, furoncles, gangrène sèche du gros orteil.

Actuellement, sous la seule influence du régime habituel, ce malade est aglycosurique.

1 ^{re}	glycémie	faite le 5 février	..	1 gr. 05	par litre.
2 ^e	—	—	—	..	1 gr. 04 —
3 ^e	—	—	—	..	0 gr. 96 —

4° *M. Ro...*, 38 ans.

Ce malade nous est envoyé, en convalescence à la suite de diabétides des organes génitaux.

Sous l'influence du régime et de 10 unités d'insuline par jour, il est aglycosurique, et sa glycémie est stabilisée à 1 gr. 10 quand on commence la cure, sans rien changer au traitement antérieur.

1^{re} glycémie, le 5 février 1937 . . . 1 gr. 10 par litre.

2^e — 7 — . . . 1 gr. 08 —

3^e — 17 — . . . 1 gr. 09 —

(donc, aucun résultat appréciable dans ce cas).

5^o *M. Du...*, 50 ans.

Diabète fortuitement, découvert il y a 10 ans à l'occasion d'un examen complet, et n'ayant qu'un retentissement clinique minime.

Ce malade est en convalescence d'une bronchite aiguë, les examens faits à l'Hôpital en vue de déceler une tuberculose pulmonaire ont été négatifs.

Le régime suffit à rendre ce malade aglycosurique.

1^{re} glycémie, le 4 février 1 gr. 20 par litre.

2^e — 6 — 1 gr. 21 —

3^e — 10 — 1 gr. 05 —

SUJETS NON DIABÉTIQUES.

Nous avons choisi 3 sujets d'âge moyen, vigoureux, ne paraissant présenter aucun trouble des fonctions de la nutrition (convalescents pour fractures).

Nous avons obtenu les résultats suivants :

1^o 1^{re} glycémie, le 31 janvier 1937 1 gr. 03 par litre.

2^e — 2 — 0 gr. 97 —

3^e — 6 — 0 gr. 94 —

2° 1 ^{re} glycémie, le 1 février 1937	2 gr. 07 par litre.
2° — 3 —	0 gr. 99 —
3° — 7 —	0 gr. 95 —
3° 1 ^{re} glycémie, le 1 février 1937	1 gr. 01 par litre.
2° — 3 —	1 gr. 05 —
3° — 7 —	1 gr. 01 —

De ces essais, nous nous croyons autorisé à conclure à l'activité très générale de notre extrait de levure de bière qui a déterminé dans 6 cas sur 8 une baisse de la glycémie dont l'importance chez le sujet sain, comme chez le diabétique, est de façon assez constante voisine de 10 %.

L'hypoglycémie maxima est atteinte vers le 4^e ou 5^e jour de la cure. Nous avons, dans deux cas prolongé la cure et fait de nouvelles glycémies au bout de 12 et 15 jours de traitement. Dans les deux cas, la glycémie était voisine de celle obtenue au bout de six jours, et dans les deux cas très légèrement supérieure, ce qui laisse à penser que l'action du médicament tendait à s'épuiser. Mais une autre hypothèse plausible est celle d'une altération du produit diminuant son efficacité. Cette idée se trouve corroborée par le fait que des essais que nous avons entrepris auparavant, avec des extraits que des circonstances indépendantes de notre volonté nous avaient amenés à laisser vieillir pendant trois semaines environ, n'avaient donné absolument aucun résultat.

CONCLUSIONS

I

Le régime végétal offre, à l'expérimentateur et au médecin un nombre très élevé de substances hypoglycémiantes d'inégal intérêt. Elles ont été extraites par des procédés très variables, de végétaux également variés, mais, le plus souvent, de végétaux supérieurs; en ce qui concerne ces derniers, on s'est adressé à tous les organes : racines, feuilles, graines germées en particulier.

Nombre de ces espèces végétales sont un exemple de plus de remèdes populaires dont l'expérimentation a confirmé l'efficacité; d'autres sont d'un usage classique en thérapeutique et leur action hypoglycémiante a été découverte par hasard. Mais, la connaissance de la plupart de ces substances hypoglycémiantes est le résultat d'une recherche scientifique méthodiquement conduite.

II

Plusieurs hypothèses ont été émises pour rendre compte de l'action hypoglycémiante de ces substances.

a) J.-B. COLLIP, qui fut le premier à envisager la question dans un esprit scientifique admettait la pré-

sence dans les végétaux d'une « hormone » qu'il appelait glucokinine et qui a été envisagée après lui par d'autres auteurs sous le nom d'insulinoïde. Cette glucokinine jouerait chez les végétaux un rôle tout à fait comparable à celui de l'insuline pancréatique chez les animaux. Pour séduisante qu'elle soit, cette hypothèse, ne repose que sur peu de faits précis.

b) On a voulu rattacher ces substances aux corps guanidiniques dont on connaît l'action hypoglycémisante. C'est sans doute vrai pour un certain nombre d'entre elles, en particulier pour la galéguine, qui est, de toutes ces substances, la seule dont on connaisse exactement la constitution chimique. Mais cette théorie ne s'applique certainement pas à la totalité des faits.

c) Il est très vraisemblable que certains de ces extraits végétaux provoquent l'hypoglycémie par un apport supplémentaire de vitamine B₂ (vitamine qui joue un rôle essentiel dans l'utilisation des glucides) a un organisme non carencé, normal ou diabétique. Mais cette explication ne saurait non plus être tenue pour générale, et, en définitive, le mode d'action de ces substances est encore loin d'être parfaitement élucidé.

III

a) Pour que l'on puisse songer à utiliser ces substances dans le traitement du diabète, un certain nombre de conditions indispensables sont requises :

Activité suffisante à doses non toxiques;

Constance d'action permettant le dosage biologique du produit et l'établissement d'une posologie précise.

En dehors de ces qualités nécessaires, il en est d'accessoires qui pourraient conférer au produit un intérêt particulier et même à certains égards et dans certaines conditions une supériorité sur l'insuline;

Telles sont :

l'activité non brutale, et durable;

la modicité du prix;

l'administration par voie digestive.

Mais un inconvénient sérieux est le défaut de conservation de ces extraits végétaux.

b) Il faut reconnaître que ces substances, si intéressantes au point de vue doctrinal n'offrent à la pratique médicale que des médicaments mineurs; les plus importants à retenir sont dérivés :

du galéga,

de la myrtille,

de l'orge germée,

de la feuille de noyer,

de la levure de bière.

Nous avons repris l'étude de l'action hypoglycémiante de cette dernière, en utilisant des extraits administrés par voie digestive sous forme de cachets chez l'homme normal ou diabétique.

De façon non absolument constante, mais très fréquente (3/4 des cas), nous avons obtenu une baisse de la glycémie qui atteint 10 % environ au bout de 4 ou 5 jours et paraît se stabiliser à ce taux tant

qu'on continue à administrer l'extrait. Mais la rapidité avec laquelle ce produit semble s'altérer mettra peut-être obstacle à une utilisation pratique de quelque envergure.

c) Aucun de ces médicaments ne saurait, dans les formes graves du diabète, supplanter l'insuline. Mais, on peut en user avec avantage, dans les formes légères pour augmenter la tolérance aux hydratés de carbone et élargir le régime; on a pu aussi les associer utilement à l'insuline à titre d'adjuvant; peut-être pourraient-elles rendre des services dans les formes dites insulino-résistantes du diabète ?

Quand on considère que, parmi les agents physiologiquement actifs que nous utilisons en thérapeutique, la grande majorité nous est fournie par le règne végétal, il paraît légitime de penser que l'on pourra un jour isoler une substance qui sera à l'insuline ce que l'éphédrine est à l'adrénaline, comparable dans la nature de ses effets, mais selon des modalités différentes, et telles que les deux agents se complètent heureusement l'un l'autre dans leurs applications thérapeutiques.

Vu : Le Doyen,
G. ROUSSY.

Vu : Le Président de la Thèse,
FIESSINGER.

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN (F. M.). — Blueberry leaf extract. Physiologic and clinical proprieties in relation to carbohydrate metabolism. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1927, p. 1577.
- ALLES (G. A.). — The comparative physiological action of derivatives of guanidine. *Journ. of Pharm. and exp. Ther.*, 1926, pag. 251.
- AUREP (G.) and DRUMMOND (J. C.). — Note on the supposed identity of water-soluble B vitamine and secrétin. *Journ. Physiol.*, 1920, p. 347.
- BART (G.). — Action hypoglycémique des feuilles de mûrier. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, p. 837.
- BEST (G. H.) JEPHCOTT (C.-M.), SCOTT (D. A.). — Insulin in tissues other than the Pancréas. *Am. Jour. of Physiology*, 1932, p. 285.
- BISCHOFF (F.), BLATHERWICK (N. R.), SAHYUN (M.). — Concerning the similary of glukhormont and synthalin. *Journ. of biol. chim.*, 1928, p. 467.
- BOIVIN (A.). — Sur la non identité de l'insulinoïde de levure et l'insuline. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1930, p. 344.
- BUTENANDT (A.) et JACOBI (H.). — Ueber die Darstellung eines Krystallisierten pflanzlichen Tokokinius (Thelykinus) und seine Identifizierung mit dem Follikelhormon. *Zeit. Physiol. Chem.*, 1933, p. 104.
- CARTLAND (G. F.) HEYL (F. M.) et NEUPERT (E. F.). — The hypoglycémie properties of white Snakeroot (*Eupatorium Urticaefolium*). *Journ. of Amer. Pharm. Assoc.*, 1931, p. 448.
- CAVRILA et CABA (E.). — L'action d'un composé polyméthylé de la guanidine sur la glycémie. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, p. 1454.
- CHABANIER et LEBERT (M.). — Intérêt pratique de la syntha-

- line dans la thérapeutique du diabète. *Presse Médicale*, 1927, N° 44, p. 690.
- GOLLIP (J. B.). — Glucokinin I. (A. New-hormone present in plant tissue). Preliminary paper. *Journ. of Biol. Chem.*, 1923, p. 513.
- Glucokinin II. *Journ. of Biol. Chem.*, 1923, p. 65.
- Glucokinin III. *Journ. of Biol. Chem.*, 1924, p. 163.
- COUCH (J. F.). — The toxic constituent of Richweed or white Suakeroot (*Eupatorium urticaefolium*). *Journ. Agr. Research.*, 1927, p. 547.
- COWGILL (G. R.). — Studies on the physiology of vitamin. Is water-soluble B vitamin identical with secrétin. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1918, p. 290.
- DELOIS, DEFAUW (J.) et HOCT (J.). — Sur le mécanisme d'action d'un dérivé polyméthylé de la guanidine. *C. R. Socia. Biol.*, 1927, p. 1420.
- DONARD (E.) et LABBÉ (H.). — Sur l'existence dans les tou-raillons d'orge germée d'une substance ayant un peu voir hypoglycémique et agissant d'une façon analogue à l'insuline. *C. R. Ac. Se.*, 18 avril 1932, p. 1299.
- EDERER (S.). — Beeinflussung des Blutzuckers durch einen peroral wirksamen Pflanzenextrakt. *Klinische Wochenschrift*, 1927, p. 72.
- EPPINGER (H.), MARK (R. E.), WAGNER (R. J.). — Weiten Beobachtungen über die Wirkung von aus Heidelbeerblättern dargestellten präparaten (Myrthillin) auf lankreslose Hunde. *Klinische Wochenschr.*, 1925, p. 1870.
- FAULDS. — Eucalytus in treatment of diabètes. *The Glasgow, Med. Jour.*, 1920.
- FRANK (E.), NOTHMANN (M.), WAGNER (A.). — Ueber die guanidin hypoglykaenin. *Arch. für exp. Pathol. und Pharmac.*, 1936, p. 55.
- Ueber synthétisch dargestellte körper mit insulinor-tiger Wirkung auf den normalen und diabétischen organismus. *Klinische Wochenschrift*, 1926, p. 2100.
- FRANKE (M.), MOLCZYNSKI (St.), GIEDOSZ (B.), ONYSYMOW. — Action hypoglycémiant de l'extrait de carottes. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, n° 12, p. 1363.

- GRINGOIRE. — Les vitamines B. *Thèse Doct. Med.*, Paris, 1933.
- HARTLEB (H. O.). — Experimentelle und klinische-Untersuchungen zur Fraye der péroraalem Diabètesbehandlung mit insulinahulichen pflanzlichen Stoffen. *Mürchener medizinische Wochenschrift*, 1932, p. 1795.
- HUTCHINSON (H. B.), SMITH (W.), WINTER (L. B.). — Studies on carbonhydrate métabolism on the préparation of an antidiabétique hormone by the action of a bacillus. *Bioch. Journ.*, 1927, p. 764.
- Studies on carbohydrate métabolisme on the preparation of antidiabétique hormone from yeast. *Broch. Journ.*, 1923, p. 683.
- JONOT (M. M.) et LAURIN (J.). — Action hypoglycémiantes des bulbes de Allium-Cepa. *C. R. Ac. Sc.* Décembre 1930, p. 1098.
- KAUFMAN. — Insulinartige Pflanzenextrakte Weiteres über die Wirkung des Bohnensch-alenextraktes (Phaseolin). *Zeitschrift ges. exp. Med.*, 1928, p. 285.
- KING-LI-PIN, SHIN-YVAN-KAO, LI-TENG-PANG. — Etude sur l'action hypoglycémiante du Rehmannia-glutinoze, scrofulario-oldami, Attactylis ovale, lylium chinieuse. *C. R. Soc. de Biol.*, n° 36, 1936.
- KLOTZ und HOPFNER. — Vitamine und diabète. *Munch. Médic. Woch.*, 1922, p. 465.
- LABBÉ (M.), NEPVEUX (Fl.) et GRINGOIRE (J. D.). — Influence des vitamines B. sur la réserve glycogénique du foie des lapins et sa teneur en glutathion. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, p. 113.
- LABBÉ (M.), NEPVEUX, GRINGOIRE. — Le rôle des vitamines B. dans le métabolisme hydrocarboné, leur emploi dans le diabète. *Bull. Acad. Méd.*, 1933, p. 689.
- LAURIN (J.). — Recherches sur les principes hypoglycémiants d'origine végétale. *Thèse Doctorat ès sciences*, Paris, 1935.
- Action hypoglycémiante des bulbes de Allium-Cépa. *C. R. Acad. Se.*, Mai 1931, p. 1289.
- LECLERC (H.). — La Phytothérapie hypoglycémiante. *Le Progrès Médical*, Décembre 1935, p. 2009.

- MAISIN (J.), POURBAIX (Y.), VASSILIADIS (H.). — Au sujet de l'action hypoglycémiant de l'infusion de germes d'orge. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, p. 946.
- MARCK (E. R.) et WAGNER (R. J.). — Ueber die Beeinflussung alimentares hyperglykaemie normale Hunde durch orale Verabreichung Von-Extrakten aus folüs Myrthille. *Klinische Wochenschrift*, 1925, p. 1692.
- MATAVULJ (P.), CHAHOVITCH. — Action d'un dérivé polyméthylé de la guanidine sur la glycémie chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, N° 30, p. 1305.
- MELCER (A. S.). — Traitement du diabète par la vitamine B. *Polsk Gaz- Lek.*, 1932, p. 89.
- MILLS (C. A.). — Effects on carbohydrate metabolism of acid-alcoholic extract of plants rich in vitamin B. *Am. Journ. Med. Sc.*, 1928, p. 384.
- MULLER (H.), REINWEIN (H.). — Zur Pharmakologie galégine. *Arch. für exp. Path. und Pharmak.*, 1927, p. 212.
- NEUBERG (C.) et GOTTSCHALK. — Vor führung der acetaldehydbildung durch organe des warmblüters un Vorlesungs Versuche. *Klinische Wochenschrift*, 1923, p. 1458.
- NOORDEN (G. van). — Ueber eine neue, im korper vorgebildete antiglykosurich wirkende Substanz (gennt glukhorment). *Klinische Wochenschrift*, 1927, p. 1041.
- PATON (D. N.) et FINDLAY (L.). — The parathyroides. Tetania parathyréopriva. Its nature cause and relation to idéopathic Tetany.
- PATURIER et HUGONOT. — Le Galéga dans le traitement du diabète. *Presse Médicale*, 1935, N° 14.
- PIOTROWSKI. — Action hypoglycémiant de l'extrait de bardane. *Société de thérapeutique*, 8 mai 1935.
- RANDOIN (Mme) et LECOQ (R.). — Inégalité de la teneur en vitamines hydro-solubles (B) d'extraits de levure d'origine différente. *C. R. Acad. Se.*, 1926, p. 1408.
- RANDOIN (Mme L.) et SIMONNET. — La question des vitamines. Le facteur hydro-soluble B. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1925, p. 678.
- RANDOIN (Mme) et LELEZ (E.). — Avitaminose B, glycémie et réserves glycogéniques. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1925, p. 15.

- RATHERY (F.). — Emploi de la synthaline dans le diabète. *Presse Médicale*, 1927, p. 217.
- RATHERY (F.) KOURILSKY (R.) et GILBERT (Mlle S.). — Action de la decaméthylène-diguanidine sur la glycémie du chien dépancréaté. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, p. 282.
- RATHERY (F.) et LEVINA (Mlle). — Myrtille et Diabète. *Bull. et Mémoires de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1928, p. 1758.
- RATHERY (F.), LEVINA (Mlle) et MAXIMIN. — Action d'un composé polyméthylé de la guanidine chez le sujet normal et chez le diabétique. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, p. 929.
- REYNAUD (G.). — Contribution à l'étude de la glycémie et du Juglans régia. *Thèse Doct. Méd.*, Lyon, 1932.
- REINWEIN (H.). — Ueber die therapeutische Verwendbarkeit des galegas bei diabétiken. *Münch Medizin Wochenschrift*, 1927, p. 1794.
- RYCHLIK. — Sur la présence de corps à hypoglycémiantes dans la betterave. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, N° 26, p. 1135.
- SHPINER (L. B.). — The action of Myrtilline in pancreatic insufficiency. *Am. Journ. of Physiol.*, 1928, p. 396.
- SIMONNET (H.) et TANRET (G.). — Sur les propriétés hypoglycémiantes du sulfate de galégine. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1927, p. 908.
- Sur les propriétés hypoglycémiantes du sulfate de galégine. *C. R. Ac. Sc.*, 1927, p. 1600.
- SPAETH (E.) et SPITZY. — Die synthèse des galégins. *Ber d. d. Chem. Gesel.*, 1925, p. 2273.
- SPAETH (E.) et PROKOPP. — Ueber das galégin. *Ber d. d. Chem. Gesel.*, 1924, p. 474.
- STEPHENSON. — Jambul, an indian remedy for diabète. *The Prescriber*, Edimbourg, N° 67, p. 1912.
- TANRET (G.). — Recherches chimiques et physiologiques sur la graine de galéga. *Thèse Doct. de Sc. Nat.*, Paris, 1917.
- Sur l'action hypoglycémiantes du sulfate d'hordénine. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1933, p. 11.
- TOURNADE et MALMEJAC. — Hyperglycémie par injection intra-veineuse de chlorhydrate d'hordénine. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, p. 165.

- TRABUT. — L'eucalyptus et le diabète. *Bull. Gén. de thérap.*, 1920.
- WATANARE (C. K.). — Studies in the métabolic changes induced by administration of guanidine bases. *Journ. of Biol. Chim.*, 1918, p. 65.
- WILLIAMS (R.) and WATERMAN (R. E.). — A quantitative study of the problem of the multiple nature of vitamine B. *Journ. Chem. Biol.*, 1928, p. 311.
- WINTER and SMITH. — On the lowering of the blood-suger by an extract of yeast. *Journ. Physiol.*, 1928, p. XL.
- ZIEGEBROTH (P.). — Zuckerkrankheit und Avitaminose ein praktischer Beitrage zu einer réform der diabeterkost. *München. Med. W.*, 1927, p. 111.

